FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNÉE 1973 THÈSE N° 69

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel GRANATELLI

Né le 17 février 1947, à Asnières (92)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

ADENOMES CORTICOSURRENALIENS ET HYPERTENSION CHEZ LE VIEILLARD

A propos de 117 observations anatomocliniques

Président : M. P.-Y. HATT, Professeur

PARIS — 1973

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNÉE 1973 THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel GRANATELLI

Né le 17 février 1947, à Asnières (92)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

ADENOMES CORTICOSURRENALIENS ET HYPERTENSION CHEZ LE VIEILLARD

A propos de 117 observations anatomocliniques

Président : M. P.-Y. HATT, Professeur

PARIS — 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

F A C U L T E D E M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

-:-:-:-:-

Professeurs titulaires

-:-:-:-:-

MM.	ANDRE R.	Hématologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine
	CAROLI J.	Médecine
	CATINAT J.	Cardiologie
	CERBONNET G.	Chirurgie
	CHALUT J.	Radiologie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
	CONTAMIN Fr.	Neurologie
	CONTE M.	Médecine
	DAGUET L.	Bactériologie
	DEBRAY J.	Médecine
	DRY J.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique
	GIRARD F.	Physiologie
	GOSSET J.	Chirurgie
	GOLVAN Y.J.	Parasitologie
MM.	HUGELIN A.	Physiologie
	LAPLANE R.	Pédiatrie
	LE LORIER G.	Obstétrique
	LOEPER J.	Médecine expérimentale Immunologie
	LOYGUE J.	Chirurgie
	MAROIS M.	Histologie
	MERGER R.	Obstétrique
	MILHAUD G.	Biophysique
	NICK J.	Neurologie
	ORCEL L.	Anatomie pathologique
	PERRAULT M.	Médecine
	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	POLONOVSKI J.	Biochimie
	RICHET G.	Néphrologie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544721_0025

Professeurs sans chaire

-:-:-:-:-

M. BRICOUT F.	Bactério-Virologie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie
M. DUHAMEL G.	Hématologie
MM. LESTRADET H.	Pédiatrie
PICARD J.	Biochimie
ROUX Ch.	Embryologie
PIERON R.	Pneumo-Phtisiologie

Maitres de Conférences

-:-:-:-:-

M. AKOUN G.	Médecine
Mme ARON D.	Ophtalmologie
MM. AMSTUTZ P.	Réanimation
APOIL A.	Orth.Traum.
ARDAILLOU R.	Physiologie
ATTAL	Pédiatrie
BAUX S.	Chirurgie
BOURY G.	Chirurgie
CHEYMOL G.	Pharmacologie
CHOUARD Cl.	O.R.L.
CLOAREC M.	Médecine
Mme COMBRISSON A.	Hématologie
MM. DECROIX G.	Pneumo-Phtisio
DELIGNE P.	Anesthésiologie
DOYON D.	Radiologie
FONTAINE J.L.	Pédiatrie
FOUET P.	Thérapeutique
GAUTIER H.	Physiologie
MM. GRUNER M.	Chirurgie infantile
GUILMET Cl.	Anesthésiologi
GUIRAUDON G.	Anatomie
HERMAN D.	Médecine
HUGUET Cl.	Chirurgie
HUGUIER M.	Chirurgie
KRULIK M.	Méd. Gle
LASFARGUES G.	Pédiatrie
LAUGIER A.	Radiologie
LEVY V.G.	Médecine
MALAFOSSE M.	Chirurgie
MENSCH B.	Biophysique
MERY J. Ph.	Néphrologie
Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
MM. NAJMANN A.	Hématologie
NICOLLE M.	Neurologie
OPOLON J.	Médecine

Maitres de Conférences (Suite)

-:-:-:-:-

MM. PAQUELIN Fr.	O.R.L.	MM. SALMON Ch.	Hématologie
PISSARRO B.	Méd. préventive	SANTARELLI J.	Obstétrique
RAMPINI Cl.	Biochimie	WARGON H.	Méd. expérim.
RICHARDET J.M.	Pédiatrie	WEINMANN S.	Biochimie
ROLAND J.	Anath.- pathologie	WITCHITZ S.	Cardiologie
SALAT J.	Obstétrique		

Enseignants Associés

-:-:-:-:-

M. ELIAKIS Em.	Médecine légale

Enseignants Contractuels

-:-:-:-:-

M.C.A.	M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique.

Chargés d'Enseignement

-:-:-:-:-

MM. BENOIST	Rhumatologie	MM. DUNET	Endocrinologie
BRUEZIERE	Chirurgie infantile	LOFFREDO	Obstétrique
CRISTOL	Cardiologie	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

-:-:-:-:-

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM.	HIVET	Chirurgie
	COUVREUR	Thérapeutique		MIGNOT	Neurologie
	DES LAURIERS	Neurologie		SAUVAN	Cardiologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie		VANNIER	Pneumologie

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Pierre Yves HATT,
Professeur titulaire à titre personnel à la Faculté
de Médecine de Créteil,

Chef de Service à l'Hôpital Emile Roux
(Limeil-Brevannes),

Directeur scientifique de l'unité de recherches
de pathologie cardiovasculaire
de l'I.N.S.E.R.M.

Je le remercie vivement de m'avoir inspiré ce sujet de thèse et guidé dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. DURAND
Anatomo-pathologiste du Centre Hospitalier Emile Roux,

que je remercie pour l'aide précieuse
qu'il m'a apportée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. BERJAL
Anatomo-pathologiste du Centre Hospitalier Emile Roux,

pour les conseils qu'il m'a donnés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. JOUANNOT
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine,

pour son aimable collaboration.

A MES MAITRES D'ETUDES HOSPITALIERES

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CATINAT,

MONSIEUR LE DOCTEUR P. LAMBERT,

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LATASTE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR H.LESTRADET,

MONSIEUR LE DOCTEUR M. MULER,

MONSIEUR LE DOCTEUR R. ROMEO,

avec toute ma reconnaissance.

A MES AMIS

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE.

ADENOMES CORTICOSURRENALIENS ET HYPERTENSION

CHEZ LE VIEILLARD

(A propos de 117 observations anatomocliniques)

P L A N

		Pages
I -	INTRODUCTION ET HISTORIQUE	2
II -	MATERIEL ET METHODES D'ETUDE	12
III -	RESULTATS	18
IV -	DISCUSSION	35
V -	CONCLUSION.	43

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I - DEJA AVANT L'INDIVIDUALISATION PAR CONN EN 1955 (10) du syndrome d'hyperaldostéronisme primaire, on soupçonnait les adénomes cortico-surrénaliens d'avoir un rôle dans l'hypertension artérielle dite "essentielle". En 1945, RUSSI, BLUMENTHAL et GRAY (45) ont fait une étude rétrospective sur 9.000 autopsies consécutives. Ils ont découvert 131 adénomes ou nodules cortico-surrénaliens, soit 1,45 % et ont trouvé que parmi ces sujets, il y avait cinq fois plus d'hypertension artérielle (73 %) que dans leur population d'autopsies en général (14 %). Cependant en 1948 COMMONS et CALLAWAY (9) ont fait un travail semblable et sur 7.437 autopsies consécutives, ils ont noté 216 cas d'adénomes (2,9 %) mais n'ont pas trouvé de différence significative dans la fréquence de l'hypertension artérielle ou de l'hypertrophie cardiaque, que les sujets eussent ou n'eussent pas d'adénomes surrénaliens.

II - IL A DONC FALLU ATTENDRE LA PUBLICATION DE CONN EN 1955 (10) qui rapportait les cas de patients hypertendus qui étaient porteurs d'adénomes cortico-surrénaliens secrétant de l'aldostérone pour que le syndrome d'hyperaldostéronisme primaire fût solidement établi; il se caractérisait par :

- sur le plan clinique : une tétanie intermittente, une faiblesse musculaire, des paresthésies, des paralysies transitoires, une polyuro-polydypsie, une hypertension artérielle et l'absence d'oedème.

- sur le plan biologique : des quantités importantes dans les urines de "corticoïde retenant le sodium", une hypokaliémie sévère, une hypernatrémie, une alcalose, et un défaut de réabsorption de l'eau au niveau du tubule rénal.

L'ensemble de ces manifestations devait s'avérer curable par l'ablation chirurgicale de l'adénome cortico-surrénalien.

Ensuite dans une série de publications de 1963 à 1969, CONN précise les formes cliniques et biologiques de la maladie ainsi que les critères du diagnostic pré-opératoire (11, 12, 13, 14, 15); en 1964 (12) il affirme que 20 % des hypertensions "essentielles" sont des hyperaldostéronismes primaires normokaliémiques. Bien que dans son service, sur 184 patients atteints d'hypertension "essentielle", il n'ait mis en évidence que 7,6 % de tumeurs surrénaliennes secrétant de l'aldostérone, il propose ce chiffre de 20 % en s'appuyant sur quatre ordres de faits :

- la déclaration de SHAMMA et coll. précisant que chez les sujets hypertendus, il y avait à l'autopsie 20 % d'adénomes cortico-surrénaliens.
- GARST et coll. avaient trouvé que sur 38 patients hypertendus 25 % présentaient une excrétion urinaire d'aldostérone élevée.
- BROWN et coll. avaient annoncé que sur 48 patients hypertendus, 21 % avaient des valeurs d'activité rénine plasmatique inférieures à la normale.
- et enfin l'estimation qu'environ le quart des malades traités avec des diurétiques thiazidiques, présentait une hypokaliémie nette, en supposant l'hypersensibilité de ces malades à un tel traitement.

En 1965 (13) il fixe les critères de diagnostic pré-opératoire qui sont : l'hyperproduction d'aldostérone et la baisse d'activité rénine plasmatique. Il estime encore que 20 % des hypertensions "essentielles" peuvent être guéries par ablation d'un petit adénome jusqu'ici considéré comme "non fonctionnel"; il cite à ce propos le cas d'un de ses malades qui n'avait pas d'anomalies électrolytiques plasmatiques, mais dont la production d'aldostérone était élevée et dont l'activité rénine plasmatique était basse, et qui a été guéri par l'ablation de deux petits adénomes d'une surrénale.

En 1966, CONN et coll. (14) apportent quelques précisions sur le syndrome d'hyperaldostéronisme primaire : il survient deux fois et demie plus souvent chez la femme que chez l'homme, à tout âge mais surtout entre 30 et 50 ans, et les adénomes sont deux fois plus souvent à gaucho qu'à droite. Ils pensent aussi que la forme normokaliémique est une forme de début et que la forme hypokaliémique représente un stade avancé de la maladie; en effet les adénomes responsables du premier type sont trois fois plus petits (5 mm de diamètre en moyenne) que ceux responsables du second type (diamètre moyen 15 mm). Pour CONN donc l'hyperaldostéronisme primaire normokaliémique est la forme initiale de la maladie, représente une cause curable chirurgicalement de l'hypertension "essentielle" dans un bon nombre de cas (10 à 25 %) et ne peut être diagnostiqué que sur l'élévation de l'élimination urinaire d'aldostérone et la baisse d'activité rénine plasmatique.

III - CETTE QUESTION SOULEVA L'INTERET ET LA CONTROVERSE CHEZ DE NOMBREUX AUTEURS, ce qui eut pour effet l'entreprise de nouvelles études cliniques, statistiques (sur la fréquence des adénomes à l'autopsie et leurs rapports avec l'hypertension artérielle), histologiques, biochimiques et histochimiques.

- sur le plan clinique : plus de 200 cas de syndromes de CONN ont déjà été publiés. Quant à la lésion causale, plusieurs auteurs ont signalé la possibilité d'adénomes solitaires, parfois avec atrophie de la zone glomérulée, mais aussi la possibilité d'hyperplasie cortico-surrénalienne : ainsi ROSS (43) rapporte un cas d'hyperaldostéronisme primaire typique dû à une hyperplasie modérée de la zone glomérulée et dont l'hypertension et les anomalies électrolytiques ont régressé après l'ablation de la surrénale hyperplasiée.

Les hyperplasies adénomateuses sont plus fréquentes : KATSUKI (30) en signale 7 cas qui présentaient les mêmes anomalies que les syndromes de CONN avec adénome, mais l'excrétion d'aldostérone était moindre et la baisse du potassium sanguin moins marquée. Les résultats de l'ablation chirurgicale de la glande ont été aussi bons dans les cas d'adénome que d'hyperplasie adénomateuse.

Par contre BAER (1) rapporte 11 cas d'hyperaldostéronisme primaire dont les surrénales présentaient une hyperplasie diffuse, et dont la tension artérielle n'a pas été modifiée par l'ablation chirurgicale ; cependant l'excrétion d'aldostérone, l'activité rénine plasmatique et la kaliémie se sont normalisées. BAER a donné le nom d'hyperaldostéronisme pseudo-primaire à ce syndrome; il pense que l'origine est une affection rénale avec hypertension, qui induit un hyperaldostéronisme secondaire avec rénine élevée, qui lui-même deviendrait "tertiaire" avec rénine basse.

D'autres étiologies ont été proposées : un déficit partiel en 17 α hydroxylase bien que très rare peut être à l'origine de syndromes associant hypertension artérielle,

hypervolémie, hypokaliémie, alcalose et baisse de l'activité rénine plasmatique; la faiblesse de la sécrétion cortisolique entraînerait une augmentation de l'activité corticotrope qui provoquerait une hyperplasie surrénalienne (40, 31, 3). Fait important, les signes se normalisent avec la prise orale de Déxaméthazone ou de Prednisone.

Certains ont supposé qu'un régime sans sel prolongé (KATZ - 31), une surcharge en potassium (KATSUKI - 30), ou un traitement par Spironolactone (BROWN - 5 et FERRIS - 19) pouvaient être responsables d'adénomes ou d'hyperplasies surrénaliens induisant un hyperaldostéronisme primaire.

Quant aux examens biologiques permettant le diagnostic de CONN, on insiste actuellement sur le test à l'angiotensine qui est plus facilement réalisable que le dosage de l'activité rénine plasmatique, et surtout sur le dosage du potassium dans la salive de la glande sous maxillaire qui permet en outre de différencier à coup sûr adénome et hyperplasie (adénome : 23 à 28 mEq/l - hyperplasie : 13 à 22 mEq/l - 20, 21).

- sur le plan statistique : la fréquence des adénomes lors de séries d'autopsies systématiques est variable suivant les auteurs (16, 47, 44, 17, 48 et tableau XII). Cela va de 1,5 % pour RUSSI à 64,5 % pour DOBBIE (17).

Quant à la fréquence des adénomes suivant l'âge des sujets, pour NEVILLE et SYMINGTON (39), CONN (11), et LUETSCHER (34), les adénomes induisant un hyperaldostéronisme primaire se voient surtout entre 30 et 50 ans, alors que pour d'autres, la fréquence des adénomes découverts à l'autopsie systématique augmente avec l'âge : YAMADA et FUKUNAGA (48) trouvent un maximum entre 51 et 60 ans, DOBBIE (17) 80 % entre 50 et 80 ans, DEVENYI 82 % entre 51 et 80 ans.

L'association de ces adénomes à l'hypertension artérielle est trouvée significative par certains (RUSSI - 45, GRANGER - 25, YAMADA - 48, RUSSEL - 44) et non significative par d'autres (COMMONS et CALLAWAY - 9, DEVENYI - 16, DOBBIE - 17). Les résultats donnés par tous ces auteurs sont résumés dans le tableau XII.

- sur le plan de l'activité sécrétoire : des études histologiques en microscopie optique et en microscopie électronique, et des études histochimiques ont été faites pour essayer d'apprécier l'état fonctionnel de ces adénomes :

* Etudes histologiques : SYMINGTON a proposé une classification des adénomes (39) provenant de sujets qui présentaient un hyperaldostéronisme primaire :

. Type I : adénomes à cellules claires contenant beaucoup de lipides, ressemblant aux cellules normales de la zone fasciculée (24); les cellules sont disposées en cordons ou acini séparés par du tissu conjonctif fin contenant quelques capillaires. Les noyaux sont plus gros que ceux des spongiocytes de la fasciculée, ce qui pourrait permettre de faire la différence avec les adénomes "bénins non fonctionnels".

. Type II : cellules hybrides : elles sont claires contenant des lipides mais plus petites que les cellules "claires"; leur rapport nucléo-cytoplasmique est plus proche de celui des cellules de la glomérulée que de la fasciculée.

. Type III : cellules à cytoplasme éosinophile contenant de fines gouttelettes lipidiques et ressemblant à celles de la zone glomérulée normale; leur rapport nucléo-cytoplasmique est élevé; elles sont disposées soit en travées, soit en cordons et acini.

. Type IV : cellules compactes : on ne peut pas les distinguer des cellules de la zone réticulée qui sont petites et très pigmentées (24).

Aucun de ces types ne se rencontre à l'état pur; ils sont associés dans des proportions variables.

En fait, surtout pour les adénomes à cellules claires, l'histologie est incapable à elle seule de distinguer les adénomes fonctionnels des "non fonctionnels"; en effet en histologie classique, on ne peut évaluer que la charge en lipides et à la rigueur noter l'aspect nucléaire, mais avec une telle réserve quant à la fixation, qu'il est difficile d'en tenir compte; cet aspect est très insuffisant : d'une part la charge lipidique peut être modifiée lors de l'état pré-mortem (choc, agonie) et ne pas correspondre à ce qu'elle était réellement, d'autre part elle reste d'interprétation variable suivant les auteurs quant à sa signification réelle, peut être différente suivant le mode aigu ou chronique de l'affection clinique.

Des études comparatives en microscopie optique et électronique ont été faites sur des adénomes humains provenant d'une part de sujets présentant un syndrome de CONN, d'autre part de sujets sans aucun signe d'hyperaldostéronisme (REIDBORD et coll. - 42, CERVOS NAVARRO - 6, et LUSE - 35). P.Y. HATT et M. DURAND (18), et GIACOMELLI (23) ont fait un travail expérimental sur l'aspect au microscope électronique de la zone glomérulée dans différentes conditions de sécrétion.

Adénomes sécrétants	Adénomes "non fonctionnels"
- grandes vacuoles lipidiques à doubles membranes.	- vacuoles lipidiques mal limitées.
- mitochondries allongées.	- mitochondries arrondies ou ovales.
- crêtes mitochondriales lamellaires.	- crêtes mitochondriales de type tubulo-vésiculaire.

Les cellules d'adénomes sécrétants ont des caractéristiques de cellules glomérulées : mitochondries allongées à crêtes lamellaires, des vacuoles lipidiques à doubles membranes, mais il existe aussi quelques mitochondries de type tubulo-vésiculaire rappelant la zone fasciculée, ce qui serait en accord avec les cellules hybrides précédemment décrites. Les cellules d'adénomes non fonctionnels sont de type fasciculé.

En ce qui concerne l'expérimentation chez le rat, les critères d'hyperactivité retenus sont : l'augmentation des inclusions lipidiques, le réticulum endoplasmique dilaté, l'appareil de Golgi très développé, la multiplication des crêtes mitochondriales.

Hyperactivité	Hypoactivité
- inclusions lipidiques augmentées en nombre et en taille.	- inclusions lipidiques moins nombreuses.
- réticulum endoplasmique dilaté.	- réticulum endoplasmique peu modifié.
- appareil de Golgi très développé.	- appareil de Golgi peu modifié.

Hyperactivité	Hypoactivité
- mitochondries.	- mitochondries.
Aspects variables suivant les conditions expérimentales	
⁂ augmentation de volume et inclusions lipidiques (régime sans sel). ⁂ diminution de taille (perfusion de Néosynéphrine). ⁂ multiplication des crêtes (surcharges en potassium).	⁂ épaississement des crêtes. ⁂ apparition de grains osmiophiles.

⁂ Etudes histochimiques : les travaux faits sur des adénomes sécrétants par BRODE et coll. (4), KAPLAN (28), LOUIS (33), et LINQUETTE (32), sont en accord avec le caractère hybride des cellules décrit en histologie. La zone glomérulée possède la 18 aldolase mais pas de 17 hydroxylase; elle peut donc synthétiser de la désoxycorticostérone et de la corticostérone, mais pas de cortisol, tandis qu'elle est la seule à synthétiser l'aldostérone; les zones fasciculée et réticulée contiennent la 17 hydroxylase mais pas de 18 aldolase et synthétisent donc de la désoxycorticostérone, de la corticostérone, du cortisol, mais pas d'aldostérone. Dans les tissus d'adénome secrétant la quantité d'aldostérone est élevée (28 - 32), mais on trouve aussi de la corticostérone et du cortisol; dans les tissus d'adénomes provenant de sujets atteints "d'hypertension essentielle", les dosages d'aldostérone et de corticostérone se sont montrés égaux à ceux faits sur des tissus surrénaliens normaux.

Donc, alors que CONN estime à 20 % la fréquence des adénomes de type hyperaldostéronisme primaire normokaliémique

parmi les causes d'hypertension apparemment essentielle, la plupart des autres auteurs n'ont trouvé qu'une faible incidence de l'hyperaldostéronisme primaire sur "l'hypertension essentielle" (KAPLAN - 28-29, DEVENYI - 16) et mis en évidence des différences ultrastructurales et histochimiques entre les adénomes sécrétants et ceux dits "non fonctionnels".

Comme rien n'est encore tranché, il nous a semblé intéressant de reprendre les dossiers d'autopsies systématiques pratiquées pendant les six dernières années pour étudier la fréquence des adénomes cortico-surrénaliens et leurs rapports avec l'hypertension artérielle.

MATERIEL ET METHODES D'ETUDE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Cette étude a été faite à partir des 618 autopsies des six dernières années pratiquées dans le laboratoire d'anatomie pathologique de l'Hôpital Emile Roux (Limeil-Brévannes)

Les autopsies étant faites systématiquement, il n'y a pas de sélection; le protocole est standardisé et reproduit toujours de la même manière :

- l'ablation des surrénales est faite après section de l'intestin grêle et avant toute autre éviscération.
- trois ou quatre coupes macroscopiques sont effectuées suivant le grand axe de la glande.
- un prélèvement est effectué systématiquement dans chaque surrénale quel que soit l'aspect macroscopique.
- il est fixé au Bouin, et les coupes sont examinées après coloration à l'hématéïne-éosine-safran.

618 autopsies ont ainsi été pratiquées durant les six dernières années et nous avons retenu parmi elles 117 cas d'adénomes ou d'hyperplasies adénomateuses surrénaliennes visibles macroscopiquement ou signalées seulement lors de l'examen histologique.

C'est seulement après cela et après avoir fixé tous les critères concernant l'histologie, la tension artérielle, et l'ionogramme, donc sans avoir été influencés par quoi que ce soit, que nous avons repris les dossiers cliniques d'hospitalisation correspondants pour en recueillir les renseignements utiles.

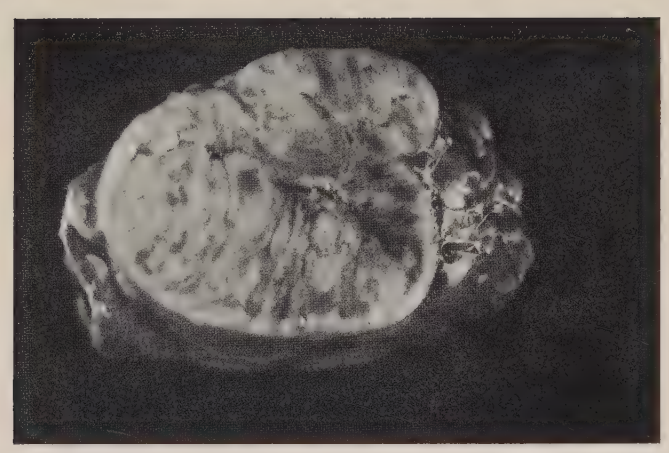

FIGURE 1

Macroscopie. Volumineux adénome : tranche de section d'une surrénale présentant un volumineux adénome cortical dont l'aspect est identique à celui de la corticale normale.

LES CRITERES ANATOMO-PATHOLOGIQUES ONT ETE DEFINIS AINSI :

- macroscopiquement :

  * les adénomes retenus dès cet examen avaient une taille supérieure à trois millimètres. Nous avons ensuite fait deux catégories : les adénomes de taille comprise entre trois et dix millimètres, et les adénomes supérieurs à dix millimètres.

  * le nombre des adénomes :
    . sur la même surrénale,
    . sur les deux surrénales.

  * les limites, c'est-à-dire savoir si l'adénome était bien limité, encapsulé, ce qui est la définotion même d'une tumeur bénigne, de forme sphéroïde, circulaire en coupe.

  * l'aspect de l'adénome :
    . soit homogène, de couleur jaune chamois, identique à celle de la corticale normale,
    . soit hétérogène, avec sur un fond chamois, des foyers plus clairs, des zones de remaniement nécrotique ou hémorragique, ou les deux associés.

  * dans notre étude les surrénales n'ont pas été pesées; il existe en effet une controverse sur la conservation en totalité ou en partie du tissu adipeux périphérique : nous, nous avons gardé la graisse péri-surrénalienne pour y rechercher des îlots cellulaires cortico-surrénaliens, mais comme la plupart des auteurs pèsent la glande dépourvue de sa graisse, les pesées n'auraient pas été comparables.

- histologiquement, nous avons distingué :

  * une hyperplasie simple, non adénomateuse, correspondant à un épaississement global de la corticale sans individualisation de formation tumorale. Reposant sur une interprétation subjective, ces hyperplasies n'ont pas été retenues dans cette étude.

  * l'hyperplasie pseudo-adénomateuse peut recouvrer deux aspects :

    . l'existence de formations nodulaires hyperplasiques intra-glandulaires, non limitées par une capsule, avec une disposition plus ou moins circulaire des travées cellulaires non parallèles entre-elles.

    . l'existence de nodules extra-capsulaires non encore totalement circonscrits par une capsule collagène.

  * le micro-adénome, correspondant à une petite formation tumorale encapsulée, mais qui du fait de sa taille, était passée inaperçue macroscopiquement.

  * l'adénome vrai, signalé macroscopiquement, ne se différencie du précédent que par sa taille plus volumineuse.

  * la présence de cellules glanduliformes dans le tissu adipeux péri-surrénalien : il s'agit de cellules disposées en plages ou travées irrégulières, sans aucun rapport avec le parenchyme glandulaire et montrant parfois des aspects de transition avec les adipocytes. Leur armature

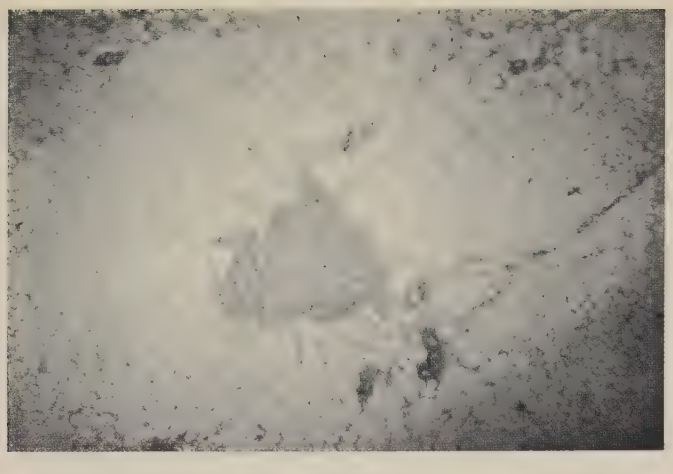

FIGURE 2

Histologie. Coloration : hématéine-éosine-safran. Faible grossissement (× 25). Formation pseudo-adénomateuse : travées éosinophiles disposées en un petit nodule dans la graisse périphérique, sans encapsulation.

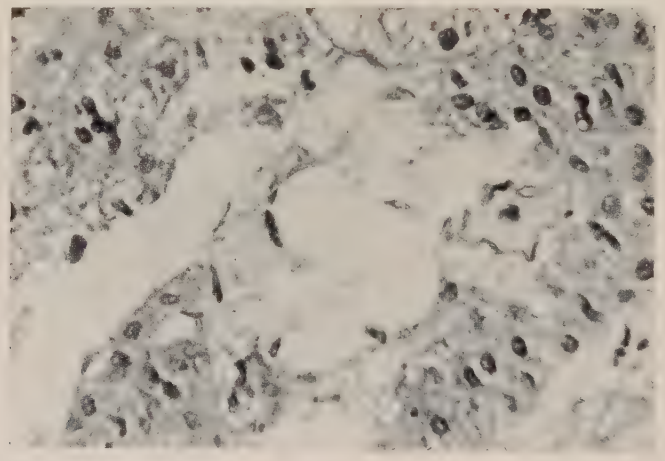

FIGURE 3

Histologie. Coloration : hématéine-éosine-safran. Fort grossissement (× 400). Présence de cellules glandulaires dans le tissu adipeux périphérique sans organisation nodulaire.

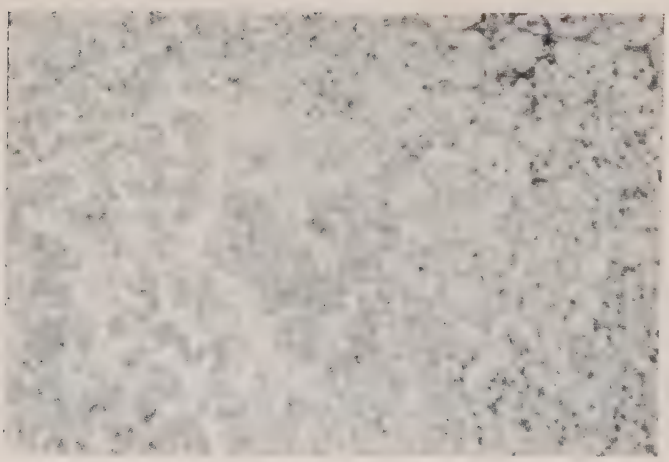

FIGURE 4

Histologie. Coloration : hématéine-éosine-safran (grossissement : × 250). Association au sein d'un même adénome de cellules éosinophiles (à gauche) et de cellules claires (à droite).

conjonctivo-vasculaire est plus ou moins bien structurée, mais souvent fruste; par contre une abondante vascularisation artériolaire et veineuse est constamment visible au sein et surtout au contact immédiat de ces îlöts hétérotopiques.

* cytologiquement, trois types cellulaires peuvent être décrits :

  . le plus fréquemment observé est celui de cellules claires, volumineuses, à limites bien visibles, à petit noyau avec un rapport nucléo-cytoplasmique bas, riches en lipides disposés en vacuoles de taille variable mais souvent volumineuses; ces cellules sont identiques aux spongiocytes de la zone fasciculée.

  . des cellules éosinophiles qui sont plus petites, avec un rapport nucléo-cytoplasmique plus élevé, dont le cytoplasme est granuleux ou finement vacuolaire mais moins chargé en lipides, et que l'on peut comparer en première approximation aux cellules de la couche glomérulée.

  . le troisième type représente un intermédiaire entre les deux précédents et forme souvent une transition; ses cellules sont généralement appelées "cellules hybrides" dans la littérature. Ce type cellulaire est habituel dans les cellules des îlots péri-surrénaliens qui appartiennent plus souvent aux types cellulaires éosinophile et intermédiaire qu'aux cellules claires.

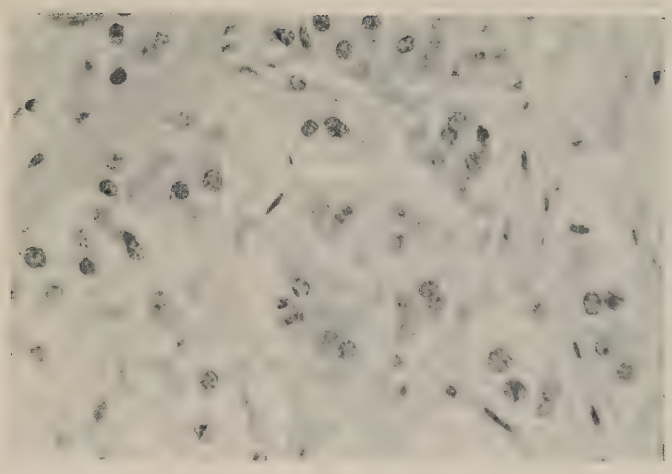

FIGURE 5

Histologie. Coloration : hématéine-éosine-safran. Fort grossissement (× 400) montrant des cellules intermédiaires (plus petites et faiblement éosinophiles) et des cellules claires « spongiocytaires ».

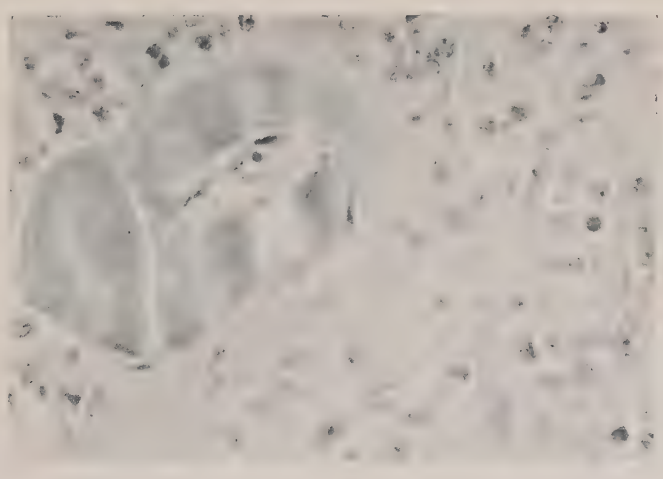

FIGURE 6

Histologie. Coloration : hématéine-éosine-safran. Fort grossissement (× 400). Altération capillaire au sein d'un adénome : épaississement de type amyloïde.

La disposition architecturale des cellules est de type trabéculaire, identique à celle de la surrénale normale, avec un aspect plus tourbillonnant, et une vascularisation abondante entre les travées; il existe parfois une fine sclérose dans ces travées.

Nous avons noté parfois l'existence de certains foyers de remaniement nécrotique ou hémorragique.

L'état du cortex avoisinant et du cortex de l'autre surrénale a été précisé : adénomateux, hyperplasique normal, atrophié ou "vidé"; il en est de même pour l'état vasculaire au niveau de la veine médullaire et des capillaires péri et intra-surrénaliens; bien que cela n'ait pas été noté à chaque fois, il a été remarqué que ces capillaires étaient très souvent le siège de lésions : artériolo-sclérose, thrombose, hyalinose.

ONT ETE CONSIDERES COMME HYPERTENDUS, les patients qui avaient une tension artérielle minima supérieure ou égale à 90 mm Hg lors d'au moins la moitié des prises tensionnelles. D'autre part, dans les cas où les prises tensionnelles étaient en nombre insuffisant, ou étaient douteuses, et dans les cas où la tension artérielle paraissait normale, c'est à dire que la moitié au moins des prises tensionnelles montrait une minima inférieure ou égale à 8, nous avons retenu comme critère d'hypertension artérielle, comme cela est généralement admis, le poids du coeur supérieur à 350 g.chez la femme, supérieur à 400 g. chez l'homme à condition qu'il n'existe pas de valvulopathie de découverte clinique ou seulement anatomo-pathologique.

En effet bon nombre de patients gardaient la chambre, et faisaient l'objet d'un régime sans sel et d'un traitement par les diurétiques thiazidiques. Par ailleurs un certain

nombre d'hypertensions artérielles étaient décapitées par un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

- nous avons classé les IONOGRAMMES SANGUINS comme suit en faisant la moyenne des résultats dont nous disposions :

⁂ Na plasmatique	$\geqslant$ 146 mEq/l	classe 3
⁂ " "	entre 135 et 145 mEq/l	classe 2
⁂ " "	$\leqslant$ 134 mEq/l	classe 1
⁂ K plasmatique	$\leqslant$ 3,8 mEq/l	classe 3
⁂ " "	entre 3,9 et 4,5 mEq/l	classe 2
⁂ " "	$\geqslant$ 4,6 mEq/l	classe 1

- nous avons noté la moyenne des chiffres de Na et K dans l'IONOGRAMME URINAIRE quand il y en avait.

- nous avons relevé aussi quand nous en disposions les chiffres d'excrétion hormonale urinaire :
  - ⁂ de TETRAHYDROALDOSTERONE
  - ⁂ et d'autres STEROIDES

- pour chaque cas, les CONTEXTE PATHOLOGIQUE, TRAITEMENT DIURETIQUE et REGIME ont été notés.

R E S U L T A T S

-:-:-:-:-:-:-:-

I - FREQUENCE DES ADENOMES

(1) Les 618 autopsies pratiquées se répartissent ainsi en pourcentages :

Age	♂	♀	Total
< 50	0,4		0,4
50-59	4,3	1	5,3
60-69	13,4	3,2	16,6
70-79	13,4	19,1	32,5
80-89	13,7	25,1	38,8
> 90	1,8	4,6	6,4
Tous âges	47	53	100 %
En nombre absolu	291	327	618

Tableau I

On remarque qu'il y a peu près autant d'hommes que de femmes et que la mortalité des femmes se situe à des âges plus avancés que celle des hommes.

(2) Fréquence des adénomes suivant l'âge et le sexe. L'âge moyen des patients porteurs d'adénomes est de 77 ans. Les 117 cas d'adénomes représentent 18,9 % de notre population de 618 autopsies et se répartissent ainsi en pourcentages :

Age	♂	♀	Total
50-59	15,4	(14,3)	15
60-69	20,5	23,8	21,1
70-79	13,2	26,5	21
80-89	16,3	18,8	17,9
> 90	(0)	17,8	12,7
Tous âges	15,8	21,7	18,9 %
En nombre absolu	46	71	117

Tableau II

() signifie que le pourcentage est calculé sur moins de 12 cas.

La différence de fréquence observée des adénomes entre les hommes (15,8 %) et les femmes (21,7 %) n'est pas significative par rapport à la répartition des deux sexes dans notre population. La fréquence des adénomes n'est donc pas liée au sexe.

Les adénomes semblent se rencontrer le plus souvent entre 60 et 80 ans, en fait cette répartition n'est pas significativement différente de celle de la population globale; il n'y a donc pas d'après notre étude d'influence de l'âge sur la fréquence des adénomes.

(3) Fréquence du siège droit ou gauche des adénomes

Lorsqu'il y avait plusieurs adénomes il n'a été tenu compte que du plus gros d'entre-eux.

Sous la rubrique "adénomes bilatéraux" sont regroupées les multimicroadénomatoses.

Adénomes	♂	♀	Total
Droits	13	18	31
Gauches	29	42	71
Bilatéraux	4	11	15
Total	46	71	117

Tableau III

On constate que les adénomes sont deux fois plus fréquents à gauche qu'à droite et cela aussi bien chez l'homme que chez la femme (la répartition entre les deux sexes n'étant pas significativement différente).

II - RESULTATS HISTOLOGIQUES

(1) Fréquence des adénomes suivant leur taille et leur type cytologique.

Type Cellulaire	Taille des adénomes			
	< 3 mm.	3 à 10 mm.	> 10 mm.	Toutes tailles
Cellules claires	12	9	7	28
Cellules éosinophiles	7	0	0	7
Cellules mixtes et cellules hybrides	5	3	6	14
Type cellulaire non précisé	43	16	9	68
TOTAL	67	28	22	117

Tableau IV

Quand il y avait plusieurs adénomes du même côté ou des deux côtés nous n'avons considéré que le plus gros d'entre-eux.

A noter un cas d'un volumineux adénome de trois centimètres avec des cellules claires, éosinophiles, et des cellules pigmentées comme dans la couche réticulée.

Il y a une relation très significative entre la taille des adénomes et le type cellulaire ($0,001 < \alpha < 0,01$). Les cellules claires et mixtes sont plus fréquentes parmi les gros adénomes (supérieurs à 3 mm.); les cellules éosinophiles et les cellules de type non précisé sont plus fréquentes parmi les adénomes microscopiques. Cette corrélation est tout aussi

significative si l'on ne tient pas compte des adénomes de type cellulaire non précisé.

(2) Parmi les "anomalies surrénaliennes" vues seulement au microscope, fréquence relative des hyperplasies adénomateuses et des microadénomes.

Type Cellulaire	Hyperplasies pseudo-adénomateuses	Microadénomes	Total
Cellules claires	2	10	12
Cellules éosinophiles	4	3	7
Cellules mixtes et Cellules hybrides	2	3	5
Type cellulaire non précisé	14	29	43
TOTAL	22	45	67

Tableau V

Dans le groupe des adénomes de taille inférieure à 3 mm. il n'y a pas de prédominance d'un type cellulaire, qu'il s'agisse d'hyperplasies pseudo-adénomateuses ou de microadénomes. La corrélation entre ces deux classes et les différents types cellulaires n'est en effet pas significativement différente.

(3) Associations anatomo-pathologiques surrénaliennes.

Associations	Taille du plus gros adénome noté			
	< 3 mm.	3 à 10 mm.	> 10 mm.	Toutes tailles
Sans association = Adénome solitaire	20	8	9	37
Adénome homolatéral	11	2	0	13
Adénome contro latéral	22	6	4	32
Hyperplasie pure homolatérale	7	8	5	20
Hyperplasie pure controlatérale	7	4	4	15
TOTAL	67	28	22	117
Cellules dans la graisse péri-surrénalienne	6	5	0	11

Tableau VI

A noter que l'hyperplasie pure associée était bilatérale dans deux cas d'adénomes < 3 mm. et dans deux cas d'adénomes entre 3 et 10 mm.

Il y avait une hyperplasie bilatérale et des adénomes bilatéraux dans cinq cas de la catégorie de taille > 3 mm. et dans un cas dans celle de 3 à 10 mm.

Les cellules dans la graisse périphérique se voient avec la même fréquence associées aux adénomes < 3 mm. et aux adénomes de 3 à 10 mm. Par contre, dans notre étude, elles n'étaient jamais associées aux gros adénomes.

On remarque que sur 117 adénomes il y a à peu près :

1/3 d'adénomes solitaires (37)
1/3 d'adénomes multiples (45)
1/3 d'adénomes associés à une hyperplasie pure (35)

Il y a une relation significative entre la taille des adénomes et le type de leurs associations anatomo-pathologiques surrénaliennes ($0,02 < \alpha < 0,005$) :

* les adénomes multiples se rencontrent surtout parmi les adénomes de taille 3 mm. (33 sur 67). Ils sont plus rares parmi les adénomes de taille > 3 mm. (12 sur 50) et surtout de taille > 10 mm. (4 sur 22).

* l'hyperplasie pure par contre est moins fréquemment associée aux adénomes de taille < 3 mm. (14 sur 67) qu'aux adénomes de taille > 3 mm. (21 sur 50).

(4) Rapports entre l'âge des sujets et la taille des adénomes.

Age	Taille des adénomes			
	< 3 mm.	3 à 10 mm.	> 10 mm.	Toutes tailles
50-59	3	2		5
60-69	11	8	3	22
70-79	22	11	9	42
80-89	26	7	10	43
> 90	5			5
Tous âges	67	28	22	117

Tableau VII

Il n'y a pas de rapport entre la taille des adénomes et l'âge des sujets; en effet la répartition des adénomes suivant leur taille dans chaque tranche d'âge n'est pas significativement différente de la répartition globale.

III - RAPPORTS AVEC L'HYPERTENSION ARTERIELLE

(1) Fréquence de l'hypertension artérielle chez les sujets porteurs d'adénomes cortico-surrénaliens.

Sur 117 cas d'adénomes, 78 étaient hypertendus suivant les critères que nous avons adoptés : 32 avaient une tension artérielle diastolique supérieure à 90 mm Hg et 46 avaient un coeur pesant plus de 350 g. pour les femmes et plus de 400 g. pour les hommes, en dehors de toute atteinte valvulaire.

	Nombre d'adénomes	Sujets hypertendus	
		Nombre	%
Hommes	46	31	67,3
Femmes	71	47	66,2
TOTAL	117	78	66,6 %
Population de comparaison			44 %

Tableau VIII

Le chiffre de 44 % d'hypertendus dans notre population de comparaison est tiré de l'étude très sérieuse de MASTER et coll. (37) qui rapporte que dans la population en général, au delà de 50 ans, il y a 44 % d'hypertendus avec une tension diastolique au moins égale à 90 mm Hg. Cela nous a d'ailleurs été confirmé par GRANGER et GENEST (25) qui ont trouvé 44 % d'hypertendus en prenant les mêmes critères que ceux que nous avons adoptés :

. tension $\geqslant$ 140/90 mm Hg
. ou poids du coeur $>$ 400 g. chez l'homme
$>$ 350 g. chez la femme.

Il ressort de nos chiffres qu'il y a 66 % d'hypertendus parmi les porteurs d'adénomes alors qu'il n'y en a que 44 % en général; cette différence est statistiquement très significative ($\alpha < 0{,}00001$).

A noter aussi que le pourcentage d'hypertendus chez les hommes et chez les femmes porteurs d'adénomes est identique.

(2) Rapports entre hypertension artérielle et taille des adénomes.

		Taille des adénomes	
	< 3 mm	3 à 10 mm.	> 10 mm.
Nombre	67	28	22
H.T.A.	43	22	13
%	64,2	78,5	59

Tableau IX

Il n'y a pas de relation significative entre la taille des adénomes et la fréquence de l'hypertension artérielle

(3) Rapports entre hypertension artérielle et type cellulaire des adénomes.

Sur l'ensemble des adénomes dont le type cellulaire était précisé :

20 adénomes à cell. claires sur 28 étaient associées à une H.T.A.
5 adénomes à cell. éosino·sur 7 étaient associées à une H.T.A.
11 adénomes à cell. mixtes sur 14 étaient associées à une H.T.A.

Il n'y a pas de type cellulaire particulier qui soit plus souvent en rapport avec l'hypertension artérielle (corrélation non significative).

IV - CARACTERE "SECRETANT" DES ADENOMES

- Sur 117 cas il avait été effectué un dosage de 17 cétostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes urinaires dans trois cas et il était chaque fois normal.

- Dans trois cas la tétrahydroaldostérone urinaire avait été dosée, elle était normale chez les trois sujets.

- Ionogramme plasmatique :

Nous disposions d'un ou plusieurs ionogrammes plasmatiques chez 114 sujets sur 117 :

1	cas	avait	un Na plasmatique	de	classe	3	($\geqslant$ 146 mEq/l)
83	"	avaient	"	"	"	2	(entre 135 et 145 mEq/l)
30	"	"	"	"	"	1	($\leqslant$ 134 mEq/l)
13	cas	avaient	un K plasmatique	de	classe	3	($\leqslant$ 3,8 mEq/l)
56	"	"	"	"	"	2	(entre 3,9 et 4,5 mEq/l)
45	"	"	"	"	"	1	($\geqslant$ 4,6 mEq/l)

- Ionogramme urinaire :

Nous disposions d'un ou plusieurs ionogrammes urinaires chez 57 sujets ; le rapport $\frac{Na}{K}$ était inférieur à 1 avec un K $>$ 30 mEq/24 h. dans 29 cas.

En raison du nombre important de nos malades traités par le régime sans sel et les diurétiques thiazidiques, nous avons calculé le nombre de cas traités par le régime sans sel ou les diurétiques thiazidiques, ou souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension artérielle, suivant d'une part que le potassium sanguin était bas ($\leqslant$ 3,8 mEq/l)

ou normal, et d'autre part que le rapport $\frac{Na}{K}$ urinaire était inférieur ou supérieur à 1.

	Nombre de cas	Régime sans sel	Diurétiques thiazidiques	Insuffisance cardiaque	H.T.A.
K ↘	13	7	5	8	9
K Nl.	101	49	50	58	69
$\frac{Na}{K} < 1$	29	10	14	15	16
$\frac{Na}{K} > 1$	28	15	20	17	19

Tableau X

Il n'y a pas de différence significative d'une part entre les cas qui ont un K bas et ceux qui ont un K normal, d'autre part entre les cas qui ont un rapport urinaire $\frac{Na}{K} < 1$ et ceux qui ont un rapport $\frac{Na}{K} > 1$.

Cela montre donc que la baisse du K sanguin, et le rapport urinaire $\frac{Na}{K} < 1$ ne sont pas pour les cas que nous avons étudiés des indices d'hyperaldostéronisme primaire, ou même secondaire.

V - ADENOMES ET ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES AUTRES QUE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

	ADENOMES				Population de comparaison
	♂	♀	Total	%	
Infarctus du myocarde	17	30	47	40,2 (20,5 (50	16,5 ¤ 36,6
Acc. vasc. cérébral	7	10	17	14,5 (5,1 (19,2	39 ¤ 66
Diabète	8	9	17	14,5	4,9 ¤¤

Tableau XI

(¤) : le chiffre du haut correspond aux sujets normotendus, le chiffre du bas aux sujets hypertendus. Ces chiffres de comparaison sont donnés par CHOMETTE (8). Pour les accidents vasculaires cérébraux il prend en considération tous les petits ramollissements de découverte uniquement anatomopathologique tandis que nous n'avons tenu compte que de l'histoire clinique.

(¤¤) : chiffre donné par PIOTTI (41) et établi dans un service de gériatrie au cours d'une période de six ans sur 7.631 malades.

- COMMONS et CALLAWAY (9) indiquent 3,4 % de diabétiques. Notre tableau montre la fréquence importante des complications de l'athérosclérose chez les sujets porteurs d'adénomes surrénaliens.

Il est important de noter que 82 % des infarctus du myocarde, et 88 % des accidents vasculaires cérébraux étaient hypertendus.

- association avec l'infarctus du myocarde : chez les sujets normotendus l'infarctus du myocarde se voit aussi souvent dans la population en général que dans notre population d'adénomes (16,5 % contre 20,5 %), par contre chez les sujets hypertendus il y a une prédominance significative ($0,01 < \alpha < 0,02$) de l'infarctus du myocarde dans notre population d'adénomes (50 % contre 36,6 %).

- le diabète semble aussi survenir avec une nette prédominance chez les sujets porteurs d'adénomes (14,5 % contre 4,9 %) ; cet écart est en effet très significatif ($0,000001 < \varepsilon < 0,00001$).

Auteurs	Ref.	Période d' autopsies	Popul.d'autopsies		Confrontation avec une	
			nombre total	% d'adénomes	Adénomes	
					Nombre	Age ⁎
RUSSI et coll.	45	<1945	9 000	1,5	100 avec données cliniques 122 sans lésions valvulaires	61 61
COMMONS et CALLAWAY	9	1932-1943	9 866	2,9	100 100	64 64
GRANGER et GENEST	25	1955-1965	2 425	3,1	76 (dont 20 avec hyperplasie)	60
DEVENYI	16	1956-1965	5 120	3,6	185	66
YAMADA et FUKUNAGA	48	1957-1967	1 239	9,5	90	72
DOBBIE	17	<1969 <1969	N.P. 113	 64,5	50 73	65 61
MULLER et BREITENECKER		1966-1967	110	19,1	21	52
RUSSEL et coll.	44	1889-1966	35 000 19 122	2 3,5 ⁎⁎	608	60
Présente étude		1966-1972	618	18,9	117	77

Tableau XII

(⁎) Age moyen

(⁎⁎) Adultes (+ de 20 ans)

N.P. Non précisé

P.C. Poids du coeur

-:- D'après MASTER (37)

pulation de comparaison - Association avec l'hypertension artérielle

pul. de comparaison		Critères d'hypertension	Hypertension %		Association
Nombre	Age ¤		Adénomes	Comparaison	
9 000	> 40	Diastolique > 95	42	22	oui
	60	P.C > 350 g.	73	14	oui
1 353	Tous âges	N.P.	25	15	non
200	> 14	P.C > 350 g.	51	62	non
2 329	57	140 +/90 + ou P.C. (400 g. + ♂ (350 g. + ♀	78	43	oui
755	43	Essentielle N.P.	30	3	N.P.
853	71	> 150/100 ou P.C. (400 g. + ♂ (350 g. + ♀	94	26	oui
40	50	Essent. 150 +/100 + 150 +/100 +	34 32	13	N.P. N.P.
85	47	Histoire clinique et P.C.	14	7	N.P.
608	60	Essent. 150 +/95 +	34	25	oui
-:-		Diastolique > 90 ou P.C. (400 g. + ♂ (350 g. + ♀	66	44 -:-	oui

D I S C U S S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Les points qui ont été le plus souvent abordés dans le problème qui nous occupe sont :

- la fréquence globale des adénomes cortico-surrénaliens.
- leurs différents types morphologiques et leur signification physio-pathologique.
- leur responsabilité dans l'hypertension artérielle.
- le degré de leur secrétion.
- les associations pathologiques.

I - FREQUENCE DES ADENOMES SUIVANT L'AGE, LE SEXE, ET LA SURRENALE TOUCHEE.

- En ce qui concerne le sexe, CONN (14), NEVILLE et SYMINGTON (39) avaient trouvé une très nette prédominance des adénomes de type hyperaldostéronisme primaire chez les femmes; par contre lors d'études sur des séries d'autopsies systématiques, COMMONS et CALLAWAY (9) et DEVENYI (16) n'avaient pas trouvé de différence de répartition des adénomes entre les deux sexes; dans notre étude la légère prédominance féminine n'est pas significative (tableau II). On peut donc penser que sur tous les adénomes de découverte autopsique il en existe un certain nombre qui étaient responsables d'hyperaldostéronisme primaire et cela plus aux dépens des femmes que des hommes. La récente étude de RUSSEL (44) sur 35.000 autopsies consécutives confirme que la distribution des adénomes est statistiquement égale dans les deux sexes.

- En ce qui concerne l'âge, la plupart des auteurs signalent une fréquence d'adénomes croissant avec l'âge, mais ils utilisent des populations dont l'âge s'étale de 20 à 90 ans et plus. Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de relation significative avec l'âge (Tableau II); cela est peut être dû au caractère gériatrique de notre population (âge minimum 50 ans et âge moyen des sujets porteurs d'adénomes 77 ans) alors que dans les autres travaux du même genre l'âge moyen est environ 60 ans.

  La baisse de fréquence que nous observons dans les âges très avancés peut être dûe au hasard ou plutôt à la léthalité liée aux maladies cardio-vasculaires, puisque l'association entre adénomes et hypertension artérielle est fréquente.

- Quant au côté le plus fréquemment touché, notre étude a montré (tableau III) que la surrénale gauche était atteinte deux fois plus souvent que la droite, et cela sans prédominance de sexe, ce qui est en accord avec les résultats des autres auteurs RUSSI (45), CONN (14), NEVILLE et SYMINGTON (39).

II - SUR LE PLAN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

On peut dire que c'est le manque de classification et de terminologie admises par tous qui limite la comparaison des différentes études; en effet les critères varient d'un auteur à l'autre en ce qui concerne la taille des adénomes et le protocole de leur recherche anatomo-pathologique, et en particulier le nombre de coupes pratiquées sur une surrénale.

Nous sommes les seuls à avoir retenu tous les adénomes, même s'ils n'étaient découverts qu'à l'examen microscopique

(adénomes considérés comme inférieurs à 3 mm. - tableau IV); les autres auteurs n'ont tenu compte que de l'examen macroscopique soit en adoptant une limite inférieure de taille (3 mm. pour COMMONS et CALLAWAY, et DEVENYI), soit en retenant tous les adénomes et les hyperplasies adénomateuses visibles macroscopiquement (GRANGER et GENEST, YAMADA et FUKUNAGA, RUSSEL, DOBBIE) ce qui explique que la taille moyenne des adénomes soit élevée (de 0,5 cm. à 1 cm.).

D'autre part, en dehors de la taille, la fréquence des adénomes semble dûe en grande partie à l'intensité des recherches anatomo-pathologiques : en effet, nous en avons obtenu 18,9 % en faisant à chaque fois deux ou trois coupes longitudinales de la surrénale et en pratiquant un examen histologique systématique sur un prélèvement. Mais SALOMON et TCHERTKOFF (46) en faisant 20 à 25 coupes sériées des surrénales de 125 autopsies consécutives, ont trouvé des nodules dans toutes les glandes. DOBBIE (17), KULLER et BREITENECKER pratiquaient 15 à 17 coupes : le premier sur 113 autopsies d'adultes a trouvé 64,5 % de nodules, et les deuxièmes en ont découvert 19,1 % (tableau XII). Les autres auteurs ne faisaient qu'une ou deux coupes et le pourcentage d'adénomes ne variait alors que de 1,5 % à 9,5 % (tableau XII).

En ce qui concerne notre étude, la forte proportion d'adénomes de petite taille et de microadénomes (67 sur 117) n'empêche pas nos résultats d'être comparables à ceux des autres auteurs puisque la taille des adénomes est indépendante de l'âge (tableau VII) et qu'il n'y a pas de corrélation entre la taille des adénomes et l'hypertension artérielle (tableau IX).

Le tableau IV montre qu'il y a une corrélation significative entre le type cellulaire et la taille des adénomes,

et cela que l'on tienne compte ou pas de la forte proportion d'adénomes de type cellulaire non précisé; les adénomes à cellulaires claires, et ceux à cellules mixtes sont beaucoup plus fréquents parmi les gros adénomes (> 3 mm.) que parmi les petits (< 3 mm.). Les adénomes à cellules éosinophiles sont presque toujours des petits.

Connaissant la difficulté de distinguer en microscopie optique les cellules claires des cellules hybrides considérées comme potentiellement fonctionnelles (39 - 42), on pouvait se demander si une bonne partie des adénomes à cellules claires n'étaient pas en fait des adénomes à cellules hybrides et si par conséquent l'hypertension artérielle ne se voyait pas plus souvent parmi les adénomes moyens et gros; or le tableau IX infirme cette hypothèse; on peut en déduire que la fréquence des "adénomes fonctionnels" est plus faible que ne le pense CONN. Cela dit, il est certain que la difficulté de distinguer en microscopie optique les cellules claires des cellules hybrides est bien réelle.

Le tableau VI montre d'une part qu'il y a une association significative entre les gros adénomes (> 3 mm.) et l'hyperplasie corticale, qu'elle soit homo ou controlatérale, et d'autre part que les adénomes multiples se voient surtout parmi les adénomes de petite taille (< 3 mm.).

Parmi les syndromes de CONN décrits dans la littérature, certains sont dûs à un adénome solitaire, d'autres à un adénome associé à une atrophie de la zone glomérulée (13 - 32), d'autres à un adénome associé à une hyperplasie corticale (4), d'autres à une hyperplasie adénomateuse (30) et d'autres enfin à une hyperplasie corticale diffuse pure (43). Cela peut poser la question de l'origine du stimulus : l'hyperplasie diffuse et l'hyperplasie adénomateuse suggèrent

un stimulus extra-surrénalien comme dans le cas du syndrome d'hyperaldostéronisme pseudo-primaire (1), ce qui serait comparable à la pathogénie du syndrome de Cushing (26); l'association d'un adénome et d'une hyperplasie peut suggérer soit que l'adénome est né à la suite de l'hyperplasie, soit que l'hyperplasie s'est développée alors qu'il y avait un adénome "bénin" pré-existant; dans le cas d'adénome solitaire, ou associé à une atrophie corticale, le stimulus serait plus vraisemblablement intra-surrénalien.

Quant aux îlots cellulaires découverts dans la graisse péri-surrénalienne nous n'en avons noté que 11 cas, mais CHOMETTE et DELARUE (7) insistent sur leur fréquence (45 % des autopsies systématiques) leur association avec l'hypertension artérielle, les cancers avec cachexie et les cirrhoses, et les hyperplasies cortico-surrénaliennes, et pensent qu'il s'agit de foyers métaplasiques, vraisemblablement fonctionnels et peut être adaptés à certains stress.

En ce qui concerne les remaniements hémorragiques et nécrotiques survenant fréquemment dans les adénomes volumineux, et peut être liés à des perturbations circulatoires, ils diminuent vraisemblablement l'importance sécrétoire, s'il en est une, de tels adénomes.

III - SUR LE PLAN DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Le tableau VIII met en évidence qu'elle est en corrélation très significative avec les adénomes cortico-surrénaliens, et cela de manière égale dans les deux sexes; 66,6 % d'hypertendus sur les 117 cas d'adénomes alors qu'il n'y en a que 44 % dans la population en général. Si on regarde le tableau XII, on remarque que les résultats de GRANGER et

GENEST qui ont pris les mêmes critères d'hypertension que nous, sont comparables aux nôtres; les autres auteurs dont les critères d'hypertension sont un peu différents donnent des résultats variables, mais il faut sûrement retenir l'étude statistique récente de RUSSEL sur 35.000 autopsies consécutives, d'où ressort une corrélation significative. Par ailleurs, il n'y a pas de relation significative entre d'une part l'hypertension artérielle et la taille des adénomes (tableau IX), d'autre part entre l'hypertension et le type cellulaire des adénomes. Ce qui parait en tous cas important, c'est la corrélation globalement positive existant entre adénomes et hypertension artérielle. Elle est sûrement statistiquement significative de quelque chose, mais de quoi ?

IV - La question qu'on arrive alors à se poser est :
CES ADENOMES SONT-ILS OU NON "SECRETANTS" ?

Les trois seuls dosages de tétrahydroaldostérone que nous possédons sont normaux ; d'autre part parmi les 13 cas où la kaliémie était inférieure à 3,8 mEq/l aucun n'avait une kaliémie très basse (< 3 mEq/l) ni une natrémie supérieure à 146 mEq/l. Sur nos 117 cas d'adénomes il n'y a donc vraisemblablement pas d'hyperaldostéronisme primaire hypokaliémique.

Par ailleurs, le tableau X montre qu'il n'y a pas de corrélation significative entre la kaliémie ou le rapport $\frac{Na}{K}$ urinaire et le régime sans sel, la prise de diurétiques thiazidiques, l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension artérielle; rien ne permet donc d'éliminer la possibilité de quelques cas d'hyperaldostéronisme secondaire à une hypertension réno-vasculaire, à un régime sans sel, un traitement diurétique ou une insuffisance cardiaque. Quant à

l'hyperaldostéronisme normokaliémique, si CONN lui prête une fréquence de 20 % des hypertensions dites essentielles, d'autres auteurs (DEVENYI - 16, GRANGER - 25, KAPLAN - 28 - 29) ne lui accordent qu'une faible incidence; il est vraisemblable que sur nos 117 adénomes, il y avait un certain nombre d'hyperaldostéronismes primaires normokaliémiques.

La corrélation positive qui existe dans notre statistique entre hypertension artérielle et adénomes cortico-surrénaliens ne nous autorise pas à choisir entre les hypothèses suivantes :

- existence d'un pourcentage (x) de syndromes de CONN vrais mais passés inaperçus.

- existence d'un pourcentage (x) d'hyperaldostéronismes secondaires.

- existence d'un pourcentage (x) de syndromes de Cushing.

- caractère secondaire des adénomes à des lésions artérielles elles-mêmes dûes à une hypertension d'origine non surrénalienne.

- rôle éventuel du diabète.

V - IMPORTANCE DES ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES

Le tableau XI montre que, si dans une population de sujets normotendus, la fréquence de l'infarctus du myocarde est la même chez les sujets porteurs d'adénomes que chez ceux qui n'en présentent pas, par contre dans une population de sujets hypertendus, la fréquence de l'infarctus du myocarde est significativement plus élevée chez les sujets porteurs d'adénomes que chez ceux qui n'en ont pas; cela confirme que l'association des adénomes et de l'hypertension artérielle n'est pas fortuite, mais cela suggère aussi la possibilité de l'étiologie vasculaire de ces adénomes.

Il en est de même de l'association très significative entre les adénomes et le diabète; en effet, on peut penser d'une part qu'il existe chez le vieillard des adénomes du type de ceux des syndromes de Cushing (il n'y a pas de caractère histologique distinctif entre les deux types d'adénomes -HARTEMAN - 26) mais dont les manifestations resteraient infracliniques et d'autre part on peut penser que le diabète contribue à l'altération des vaisseaux surrénaliens, ce qui est en accord avec les théories de DOBBIE (17); cet auteur pense que les adénomes surrénaliens sont la conséquence d'une ischémie corticale localisée, ce qui pourrait expliquer les associations avec l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et le diabète.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'étude statistique portant sur 117 cas d'adénomes cortico-surrénaliens chez le vieillard nous a fourni des renseignements positifs :

- répartition égale dans les deux sexes.
- nette prédominance sur la surrénale gauche.
- pas de relation entre la taille des adénomes et l'âge des sujets.
- les gros adénomes sont le plus souvent à cellules claires ou mixtes, tandis que le type éosinophile prédomine largement dans les microadénomes (de même que dans les îlots cellulaires de la graisse péri-surrénalienne).
- les gros adénomes (> 3 mm.) sont fréquemment associés à une hyperplasie corticale, et les petits adénomes (< 3 mm.) sont souvent multiples.
- l'association est très significative entre l'hypertension artérielle et les adénomes cortico-surrénaliens.
- l'association est significative entre les adénomes et d'une part l'athérosclérose, d'autre part le diabète.

Il y a certainement sur nos 117 adénomes quelques cas d'hyperaldostéronisme secondaire et l'hyperaldostéronisme primaire, mais il est impossible dans l'état actuel des connaissances de dire dans quelle mesure ces adénomes jouent un rôle dans la génèse de l'hypertension artérielle, ou s'ils ne sont que la

conséquence de la pathologie vasculaire; en effet nous avons vu que si la microscopie électronique et l'histochimie pouvaient juger de l'état fonctionnel ou non des adénomes, l'histologie classique ne le pouvait pas; en fait ces deux techniques sont loin d'être répandues et nécessitent des réserves d'interprétation en raison des modifications liées au stress et au retard apporté à la fixation.

Notre travail purement statistique nous a donc paru justifié, mais pour mettre une étiquette précise à ces adénomes, des études plus approfondies sont nécessaires.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur P.Y. HATT

VU, le Doyen,

M. le Professeur LOYGUE

VU et permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris,

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1 - BAER L., SOMMERS S.C., KRAKOFF L.R., NEWTON M.A. and LARAGH J.H. -
Pseudo-primary Aldosteronism. An entity distinct from primary aldosteronism.
Circ. Res., 27 (Supp. 1), 203, 1970.

2 - BIGLIERI E.C., SCHAMBELAN M., SLATON P.E. and STOCKIGT J.R. -
The intercurrent hypertension of primary aldosteronism.
Circ. Res., 27 (Supp. 1), 195, 1970.

3 - BIGLIERI E.C., HERRON M.A. and BRUST N. -
17 Hydroxylation deficiency in man.
J. Clin. Invest., 45, 1946, 1966.

4 - BRODE E., GRANT J.K. and SYMINGTON T. -
A biochemical and pathological investigation of adrenal tissues from patients with Conn's syndrome.
Acta Endocrin., 41, 411, 1962.

5 - BROWN J.J., CHINN R.H., DUSTERDIECK G.O., FRASER R., GLEADLE R.H., LEVER A.F., ROBERTSON J.I.S. and TREE M. -
Hypertension and hyperaldosteronism with low plasma renin concentration : Analysis of a series of eighty-two patients.
Proc. Roy. Soc. Med., 62, 1258, 1969.

6 - CERVOS-NAVARRO J. et al. -
Elektronenmikroskopische Befunde an zwei Conn'schen adenomen der Nebennierenrinde, Endokrinologie 49, 35, 1965.

7 - CHOMETTE G., DELARUE J., PINAUDEAU Y. et BROCHERIOU C. -
Ilots cortico-surrénaliens extra-capsulaires. Etude anatomique et essai d'interprétation.
Arch. Anat. Path. 14, 187, 1966.

8 - CHOMETTE G., BERTHAUX P., BECK H. et EL DIB -
Hypertension artérielle chez le vieillard. Recherche d'une étiologie. Corrélations anatomo-cliniques. Conséquences et lésions associées.
Sem. Hôp. Paris, 48, 2087, 1972.

9 - COMMONS R.R. and CALLAWAY C.P. -
Adenomas of the adrenal cortex.
Arch. Intern. Med., 81, 37, 1948.

10 - CONN J.W. -
Presidential Address, Part. II. Primary aldosteronism : a new clinical syndrome.
J. Lab. Clin. Med., 45, 6, 1955.

11 - CONN J.W. -
Aldosteronism in man - Some clinical and climatological aspects.
J.A.M.A. 183, 871, 1963.

12 - CONN J.W. -
J.A.M.A., 190, 222, 1964.

13 - CONN J.W., COHEN E.L., ROVNER D.R. and NESBIT R.M. -
Normokaliemic primary aldosteronism.
J.A.M.A. 193, 200, 1965.

14 - CONN J.W., COHEN E.L., ROVNER D.R. and NESBIT R.M. -
Normokaliemic primary aldosteronism. Its masquerade as "essential" hypertension.
J.A.M.A., 195, 21, 1966.

15 - CONN J.W., COHEN E.L., ROVNER D.R., BOOKSTEIN J.J., CERNY J.C. and LUCAS C.P. -
Preoperative diagnosis of primary aldosteronism.
Arch. Intern. Med., 123, 113, 1969.

16 - DEVENYI I. -
Possibility of normokaliemic primary aldosteronism as reflected in the frequency of adrenal cortical adenomas.
J. Clin. Path., 20, 49, 1967.

17 - DOBBIE J.W. -
Adrenocortical nodular hyperplasia : The ageing adrenal.
J. Path., 99, 1, 1969.

18 - DURAND M., HATT P.Y. -
Ultrastructure de la zone glomérulée de la cortico-surrénale du rat dans certains états d'hypo et d'hyperactivité.
Bull. Ass. Anat., p. 466, Avril 1967.

19 - FERRISS J.B., BROWN J.J., FRASER R., KAY A.W., NEVILLE A.M., O'MUIRCHEARTAIGH I.G., ROBERTSON J.I.S., SYMINGTON T. and LEVER A.F.-
Hypertension with aldosterone excess and low plasma renin : Preoperative distinction between patients with and without adrenocortical tumors.
Lancet, II, 995, 1970.

20 - FOURNIER A. -
Primary hyperaldosteronism : differenciation between adenoma and primary hyperplasia of the adrenal glands and operative indications.
Presse Médicale, 79, 2492, 1971.

21 - FOURNIER A. et LAGRUE G. -
Hypertension with primary hyperaldosteronism. Physiopathology, diagnosis and therapeutic indications.
Coeur Méd. Interne, 10, 571, 1971.

22 - GEORGE J.M., WRIGHT L., BELL N.H., BARTTER F.C. and BROWN R. -
The syndrome of primary aldosteronism.
Amer. J. Med., 48, 343, 1970.

23 - GIACOMELLI F., WIENER J. and SPIRO D. -
Cytological Alterations Related to Stimulation of the Zona Glomerulosa of the Adrenal Gland.
J. Cell. Biol., 26, 499, 1965.

24 - GIROD C. -
Les surrénales : données morphologiques et histo-physiologiques.
Cahiers Med. Lyonnais, 43, 365, 1967.

25 - GRANGER P. and GENEST J. -
Autopsy study of adrenals in unselected normotensive and hypertensive patients.
Canad. Med. Assoc. J., 103, 34, 1967.

26 - HARTEMANN P., LECLERE J., MOLLET E., DE TALANCE N., GRIGNON G., DUMINY F. et CHEVAL M.C. -
Syndrome de Cushing par hyperplasie surrénale bilatérale et adénome sécrétant unique. Discussion nosologique.
Ann. Endocrinol. (Paris), 32, 788, 1971.

27 - JOSE A. and KAPLAN N.M. -
Plasma renin activity in the diagnosis of primary aldosteronism.
Arch. Intern. Med., 123, 141, 1969.

28 - KAPLAN N.M. -
The Steroid Content of Adrenal Adenomas and Measurements of Aldostérone production in Patients With Essential Hypertension and Primary Aldosteronism.
J. Clin. Invest., 46, 728, 1967.

29 - KAPLAN N.M. -
Commentary on incidence of primary aldosteronism. Current estimations based on objective data.
Arch. Intern. Med., 123, 152, 1969.

30 - KATSUKI S., OMAE T., KAWASAKI T., TANAKA K., ARAKAWA K., EMOTO K., MASAKI J. -
Hyperaldosteronism due to Adrenocortical Adenoma and Adenomatous Hyperplasia.
Endocrinologia Japonica, 18, 57, 1971.

31 - KATZ F.H. -
Primary aldosteronism with suppressed plasma renin activity due to bilateral nodular adrenocortical hyperplasia.
Ann. Intern. Med., 67, 1035, 1967.

32 - LINQUETTE M. et coll. -
Un cas exemplaire de syndrome de CONN. Etude des retentissements métaboliques de l'hyperaldostéronisme et mesure de la teneur en aldostérone au niveau de la tumeur.
Lille Med., 16, 972, 1971.

33 - LOUIS L.H. and CONN J.W. -
Primary aldosteronism. Content of adrenocortical steroids in adrenal tissue.
Rec. Prog. Horm. Res., 17, 415, 1961.

34 - LUETSCHER J.A. -
Primary aldosteronism. Observations in 6 cases and review of diagnostic procedures.
Medicine, 43, 137, 1964.

35 - LUSE S. -
"Fine Structure of Adrenal Cortex", in Eisenstein A.B.: The adrenal cortex, Boston : Little, Brown & Co., 1967, pp. 1-59.

36 - MARY P. -
Syndrome d'hyperaldostéronisme.
Feuillets Prat., 35, 505, 1970.

37 - MASTER A.M., MARQS H.H. and DACK S. -
Hypertension in people over forty.
J.A.M.A., 121, 1251, 1943.

38 - MULROW P.J. -
Adrenal cortex and hypertension.
Annu. Rev. Physiol. 34, 417, 1972.

39 - NEVILLE A.M. and SYMINGTON T. -
Pathology of Primary aldosteronism.
Cancer, 19, 1854, 1966.

40 - NEW M.I. and PETERSON R.E. -
A new form of adrenal hyperplasia.
J. Clin. Endocr., 27, 300, 1967.

41 - PIOTTI L.E., MAZZI C., MARTINAZZI M. -
Enquête statistique sur le diabète sucré chez le vieillard.
Vie Médicale, p. 1927, Avril 1969.

42 - REIDBORD H. and FISHER F.R. -
Aldosteronoma and non functioning adrenal cortical adenoma.
Comparative ultrastructural study.
Arch. Path., 88, 155, 1969.

43 - ROSS E.J. -
Conn's Syndrome due to adrenal hyperplasia with hypertrophy of zona glomerulosa, Relieved by Unilateral Adrenalectomy.
Amer. J. Med., 39, 994, 1965.

44 - RUSSEL R.P., MASI A.T., RICHTER E.D. -
Adrenal cortical adenomas and hypertension. A clinical pathologic analysis of 690 cases with matched controls and a review of the literature.
Medicine (Baltimore), 51, 211, 1972.

45 - RUSSI S., BLUMENTHAL H.T. and GRAY S.H. -
Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes.
Arch. Intern. Med., 76, 284, 1945.

46 - SALOMON M.I. and TCHERTKOFF V. -
Incidence and role of adrenocortical tumors in hypertension.
Geriatrics, 23, 179, 1968.

47 - SPAIN D.M. and WEINSAFT P. -
Solitary adrenal cortical adenomas in elderly female.
Arch. Path., 78, 231, 1964.

48 - YAMADA E.Y. and FUKUNAGA F.H. -
Adrenal adenoma and hypertension. A study in the Japanese in Hawaii.
Jap. Heart J., 10, 11, 1969.